

Tratamento da Doença de Crohn Ileocecal

Diana Sofia Vaz de Miranda

Mestrado Integrado em Medicina 2012

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Largo Abade de Tagilde, nº 78- 4815-597 Caldas de Vizela

e-mail: di_miranda88@ hotmail.com

I- Abreviaturas e acrónimos

DC: Doença de Crohn

pANCA: Anticorpo anti-neutrófilo citoplasmático perinuclear

5-ASA: 5-aminosalicilatos

CV: Classificação de Viena

CM: Classificação de Montreal

MTX: Metotrexato

AZA: Azatioprina

TNF alfa: Factor de necrose tumoral alfa

IFX: Infliximab

ADA: Adalimumab

CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*

PCR: Proteína C reactiva

6-MP: 6-Mercaptopurina

EMA: *European Medicines Agency*

C-CSF: *Granulocyte colony-stimulating factor*

GM-CSF: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

II- Índice

I- Abreviaturas e acrónimos	2
II- Índice.....	3
III- Resumo	5
IV- Abstract.....	7
V- Introdução	9
VI- Materiais e Métodos	12
VII- Tratamento da Doença de Crohn Ileocecal	13
1. Características Clínicas	13
2- Determinação da actividade de doença	14
3- Tratamento da doença activa:.....	16
3.1- Doença de Crohn ligeira	16
3.2- Doença de Crohn moderada	17
3.3- Doença de Crohn severa	19
4- Terapêutica médica de manutenção da remissão:	21
4.1- Manutenção da remissão na primeira apresentação de DC ileocecal	22
4.2- Tratamento da recidiva da DC ileocecal.....	23
4.3- Manutenção da remissão em pacientes dependentes dos esteróides	24
4.4- Tratamento da recidiva aquando da terapêutica de manutenção com azatioprina ou mercaptopurina	24
4.5- Tratamento de manutenção após indução com agentes anti-TNF alfa	25

4.6- Terapêutica de manutenção após ressecção ileocólica	25
4.7- Duração da terapêutica de manutenção	26
4.8- Terapêuticas alternativas para a manutenção da remissão	28
4.8.1- Outras terapêuticas biológicas	28
4.8.2- Dietoterapia.....	29
4.8.2.1- Terapêutica nutricional.....	29
4.8.2.2- Ácidos gordos ómega-3.....	30
4.8.3- Probióticos	30
4.8.4- Linfocitafereze e leucocitafereze.....	31
4.8.5- Transplante autólogo de células estaminais	32
5- Cirurgia.....	32
5.1- Cirurgia precoce <i>versus</i> cirurgia tardia.....	33
5.2- Técnica cirúrgica	35
5.3- Plastia de estenoses.....	37
5.4- Dilatação endoscópica de estenoses por balão hidrostático	38
IX- Conclusão	40
X- Agradecimentos	45
XI- Glossário de termos	46
XII- Referências Bibliográficas	48

III- Resumo

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica intestinal que pode afectar, de modo transmural, qualquer segmento do aparelho gastrointestinal, sendo no entanto mais frequentemente envolvida a região ileocecal, em cerca de 25 a 30% os casos. Clinicamente, o processo inflamatório localizado a essa região pode ser traduzido por sintomas de diarreia crónica, dor abdominal recorrente localizada à fossa ilíaca direita, perda de peso ou febre. Como complicações mais frequentes são de destacar: estenoses, fístulas, abscessos, hemorragia ou mesmo degeneração maligna. Actualmente, não existe terapêutica curativa para a Doença de Crohn. Os tratamentos médicos e cirúrgicos têm um papel paliativo importante, sendo decisivos para o controlo da doença. Contudo, episódios de recidiva e de recorrência são frequentes nesta patologia.

O tratamento da Doença de Crohn pode, no entanto, ser particularmente difícil, tendo em conta a miríade de manifestações extra-intestinais, as potenciais complicações e o elevado grau de recidiva.

A presente revisão científica pretendeu analisar as novas actualizações na orientação terapêutica para a Doença de Crohn Ileocecal, tanto na vertente médica, como cirúrgica. O objectivo foi realizar um estudo de revisão da literatura científica sobre o tratamento da doença activa ileo-cecal, a abordagem da manutenção da remissão clínica e o papel da cirurgia nesta patologia, tendo por base a pesquisa de trabalhos referenciados nos motores de busca *Pubmed* e *Cochrane*, publicados entre 1993 e 2011.

Apesar de não existir consenso universal sobre a abordagem terapêutica da Doença de Crohn Ileocecal, através da revisão de vários artigos, conseguiu-se apresentar uma proposta de um algoritmo de tratamento. De um modo geral, o tratamento da doença activa inicia-se com corticoesteróides, enquanto que a manutenção da remissão se faz essencialmente com

tiopurinas. No entanto, o maior desenvolvimento farmacológico foi a comprovação da eficácia terapêutica dos agentes anti-TNF alfa, estando indicados para doentes refratários a esteróides ou a tiopurinas ou dependentes de esteróides. O melhor tempo cirúrgico continua sem uma definição clara, permanecendo indicado para situações específicas.

Novas alternativas terapêuticas, quer farmacológicas, quer cirúrgicas continuam a ser apresentadas, mas no entanto, muitas perguntas continuam sem resposta e são necessários estudos controlados e randomizados para sustentar cada uma dessas hipóteses. Assim, o tratamento deve ser discutido e adaptado a cada paciente, individualmente.

Palavras-chave: Doença de Crohn, ileocecal, terapêutica médica e cirurgia.

IV- Abstract

Crohn's Disease is a chronic inflammatory condition that can affect transmurally any part of the gastrointestinal tract, being the most frequently involved region the ileocecal area, in about 25-30% of the cases. Clinically, the inflammatory process localized in this region can be translated by symptoms of chronic diarrhea, abdominal pain in the right iliac fossa, weight loss or fever. As more common complications there are: stenosis, fistulae, abscesses, bleeding or even malignant degeneration.

Nowadays, there is no curative treatment for Crohn's Disease. Both medical and surgical treatments have an important palliative role, being decisive for the disease control. However, episodes of relapse and recurrence are frequent in this pathology.

Nevertheless, the treatment for this disease may be particularly difficult, taking into account the myriad of extraintestinal manifestations, potential complications and the high rate of relapse.

This review intended to analyze the new updates on the therapeutic approach for ileocecal Crohn's Disease, both in medical and surgical aspects. The aim was to conduct a review of scientific literature on the treatment of active ileocecal disease, management of remission and the role of surgery in this pathology, based in selected articles referenced in the digital database Pubmed and Cochrane, published between 1993 and 2011.

Although there is no universal consensus on the therapeutic approach for ileocecal Crohn's Disease, through the review of several articles, it was possible to present a proposal for a treatment algorithm. In general, the treatment of active disease begins with steroids, while the maintenance of remission is done essentially with thiopurines. Nevertheless, the greatest pharmacological development was the evidence of the therapeutic efficacy of anti-

TNF alfa agents, indicated for patients steroid or thiopurine-refractory or steroid-dependent. The best surgical timing still does not have a clear definition, remaining indicated for specific situations.

New therapeutic alternatives, either pharmacological or surgical continue to be presented, but however, several questions remain unanswered and randomized controlled trials are necessary to support each of these hypotheses. Thus, treatment should be discussed and adapted to each patient individually.

Key-words: Crohn's Disease, ileocecal, medical treatment and surgery.

V- Introdução

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica que pode afectar qualquer segmento do tracto gastrointestinal. A localização mais comum é a região ileocecal, numa percentagem de 25 a 30% dos casos. (1)

Trata-se de uma condição patológica heterogénea que afecta indivíduos de qualquer grupo etário, possuindo no entanto, uma distribuição bimodal para a idade na altura no diagnóstico: o primeiro pico tem lugar por volta dos 15-30 anos e o segundo por volta dos 50-70 anos. (1) A doença é mais prevalente em países desenvolvidos, em estratos socioeconómicos mais elevados e na raça caucasiana, sendo marginalmente mais frequente no sexo feminino. (1) Estudos recentes demonstraram que, em Portugal, a prevalência ronda os 147/100000 habitantes, sendo os distritos mais afectados os de Lisboa e do Porto. A idade de diagnóstico compreende os 17 e os 39 anos e o sexo feminino é mais afectado. (2)

Desde a sua descrição inicial em 1932, por Crohn *et al*, a etiologia da DC tem permanecido um verdadeiro enigma para gastroenterologistas e cirurgiões. (3) A premissa actual é que existem defeitos no sistema imune inato que permitem que bactérias invadam a mucosa intestinal, resultando numa resposta imune adaptativa exagerada, causando danos intestinais extensos. (4) Factores genéticos como mutações no gene NOD2/CARD15 ou autoimunológicos, como a expressão do anticorpo pANCA em 40-80% dos pacientes com DC são factores com comprovada relevância no desenvolvimento da doença. Outros factores com elevada importância no decorrer da doença são os ambientais, tais como: hábitos tabágicos, infecção por *M. pseudotuberculosis*, dietas ricas em sacarídeos e produtos alimentares altamente processados. (3)

As manifestações clínicas mais comuns são dores abdominais, diarreia e perda de peso. Como complicações mais frequentes são de destacar: estenoses, fístulas, fissuras perianais, abscessos, hemorragias ou mesmo degeneração maligna.

Existe uma grande variedade de apresentações possíveis, sendo que os pacientes com DC são habitualmente caracterizados de acordo com a Classificação de Montreal (CM).

A DC não é curável nem médica, nem cirurgicamente, daí que o objectivo da abordagem terapêutica seja a indução e manutenção da remissão, a melhoria da qualidade de vida e a minimização da toxicidade a curto e longo prazo, bem como das complicações associadas à doença. (4, 5). Até há 10-15 anos, as opções para o tratamento da DC ileocecal eram limitadas. O tratamento médico baseava-se em 5-aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos e esteróides. Na altura, imunossuppressores como o metotrexato (MTX) ou a azatioprina (AZA) já se encontravam disponíveis, mas eram raramente utilizados, uma vez que a sua eficácia não estava clinicamente estabelecida. Em geral, o tratamento consistia inicialmente no uso de esteróides, para induzir remissão e 5-ASA como terapêutica de manutenção. Uma vez refractários à terapêutica com esteróides, os pacientes eram referenciados para a equipa de cirurgia para serem submetidos a ressecção ileocólica. A recorrência da doença poderia levar a múltiplas ressecções com o risco inerente de complicações, tendo como consequência a aplicação de um estoma ou o desenvolvimento de um Síndrome do Intestino Curto. A cirurgia era assim considerada como a última opção a oferecer aos pacientes com DC refractária aos esteróides. (6)

Nos últimos 20 anos, os algoritmos de tratamento alteraram-se. A eficácia dos imunossuppressores em manter a remissão na DC está agora comprovada. No entanto, o desenvolvimento mais importante foi a introdução no mercado da terapêutica biológica anti-TNF alfa, nomeadamente do infliximab (IFX) e do adalimumab (ADA). A descoberta do

papel da citocina pró-inflamatória TNF alfa na resposta imune associada à DC levou ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra esta proteína. Durante este período, a abordagem cirúrgica também foi progredindo, nomeadamente através de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, técnicas para diminuir a quantidade de intestino ressecado e programas de recuperação pós-cirúrgica aperfeiçoados. (4, 6)

Actualmente, existe ainda muita controvérsia na comunidade gastroenterológica e cirúrgica sobre qual a melhor abordagem terapêutica a instituir na DC localizada à região ileocecal. A literatura disponível consiste em alguns estudos científicos, escassos artigos de opinião e em *guidelines* recentes quer da *European Crohn's and Colitis Organisation*, (7) quer do *American College of Gastroenterology*, (5) que não dão resposta a algumas questões importantes.

Com este trabalho, pretende-se realizar uma revisão bibliográfica sobre as diversas opções terapêuticas a instituir na DC ileocecal e qual o melhor *timing* para cada uma delas, proporcionando um auxílio na decisão terapêutica, nomeadamente através da proposta de um algoritmo de tratamento.

VI- Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos referenciados nos motores de busca Pubmed e Cochrane. Na pesquisa bibliográfica foram utilizados os termos “*Crohn’s disease*”, “*ileocecal*”, “*medical treatment*” e “*surgery*” e analisados aproximadamente 200 artigos publicados entre 1993 e 2011, dos quais foram seleccionados 55.

VII- Tratamento da Doença de Crohn Ileocecal

1. Características Clínicas

Clinicamente, o processo inflamatório localizado à região ileocecal pode-se traduzir por sintomas de diarreia crónica, dor abdominal recorrente localizada à fossa ilíaca direita, perda de peso ou febre. Os sinais clínicos a ter em conta são: palidez, caquexia, massa abdominal, fissuras perianais, fístulas ou abscessos. (5) Nesta localização a complicação mais frequente é a presença de estenoses, causadas devido à fibrose transmural decorrente do processo inflamatório. Neste caso há que ter em conta sinais de obstrução tais como náuseas e vômitos. (6) Apresentações extra-intestinais de DC incluem espondilartrite (espondilite anquilosante e sacrolileíte), artrite periférica, manifestações cutâneas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), inflamação ocular (uveíte, episclerite e esclero-conjuntivite), colangite esclerosante primária e hipercoagulabilidade. Actualmente existe a certeza de que a DC de longa duração pode evoluir para adenocarcinoma do tracto gastrointestinal. (5)

Apesar da miríade de apresentações e complicações possíveis, têm sido feitos nos últimos anos, vários esforços no sentido de desenvolver e aperfeiçoar sistemas de classificação para a DC. Em 1998, em Viena, um grupo de trabalho internacional, classificou a DC de acordo com a idade de diagnóstico (*A-age*), localização da doença no tracto gastrointestinal (*L-location*) e o seu comportamento clínico (*B-behaviour*) como desenvolvimento estenosante ou penetrante, denominada Classificação de Viena (CV).

Posteriormente, em 2005, foi aprovada a Classificação de Montreal (CM) (Tabela 1), uma revisão aperfeiçoada da anterior CV, permitindo uma classificação fenotípica mais precisa e uma menor variabilidade interobservador. As modificações consistiram: na definição

de doença penetrante, separação de um grupo pediátrico e a possibilidade de na localização, a doença do tubo digestivo superior coexistir com doença mais distal. Contudo, o percurso entre Viena e Montreal não permitiu ainda que se construísse mais do que uma classificação clínica, na qual ainda não foi possível integrar dados genéticos ou serológicos, susceptíveis de ao classificarmos um doente aquando do diagnóstico lhe podermos associar um percurso clínico provável. (8, 9)

Tabela 1: Classificação de Montreal da DC, modificado de Rebelo *et al*, 2011. (9)

Idade de diagnóstico (A)	A ₁	< ou = 16 anos	
	A ₂	17-40 Anos	
	A ₃	> ou = a 40 anos	
Localização (L)	L ₁	Íleon terminal	L ₁ +L ₄
	L ₂	Cólon	L ₂ +L ₄
	L ₃	Íleo-Cólon	L ₃ +L ₄
	L ₄ *	Tracto gastrointestinal superior	
Comportamento (B)	B ₁ ¶	Não estenosante/ não penetrante	B ₁ p§
	B ₂	Estenosante	B ₂ p
	B ₃	Penetrante	B ₃ p

*o modificador trato intestinal superior (L₄) permite a co-classificação da localização L₄ com a L₁ e L₃

¶Modificador da doença perianal (p), acrescentando a B₁-B₃, se doença perianal concomitante

§A categoria B₁ deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos).

2- Determinação da actividade de doença

As opções terapêuticas são definidas através da consideração da actividade de doença, localização e comportamento da doença, bem como da presença ou não de manifestações

extra-intestinais, sendo sempre discutidas com o paciente. (7) Na ausência de um “*gold-standard*” para a determinação da actividade de doença, a gravidade é baseada em parâmetros clínicos, manifestações sistémicas e no impacto global da doença na qualidade de vida do indivíduo afectado. Definir a actividade de doença torna-se assim extremamente difícil devido aos vários padrões de apresentação da DC.

A experiência tem demonstrado que devem ser obtidas evidências objectivas da actividade de doença, que através dos marcadores inflamatórios (proteína C reactiva (PCR), por exemplo), quer através de sinais obtidos através de métodos imagiológicos, como a colonoscopia, antes de se iniciar ou alterar qualquer terapêutica. (7) A maioria dos ensaios clínicos utiliza o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) como método de graduação da actividade de doença. (5) No entanto, tem-se verificado alguma falibilidade no uso isolado deste índice em estudos recentes (10), pelo que também se considera os valores de PCR em conjugação com os valores de CDAI. Esta classificação permite aos clínicos orientar a terapêutica de uma forma mais apropriada.

Assim, define-se doença activa quando os pacientes apresentam um CDAI superior a 220 em associação com valores de PCR superiores a 10 mg/L.(11) Por outro lado, um indivíduo encontra-se em remissão clínica quando o valor de CDAI é inferior a 150, apresentando-se assintomático ou sem qualquer sintoma de sequelas inflamatórias. Indivíduos com doença ligeira (valores de CDAI entre 150 e 200 e PCR ligeiramente aumentada) encontram-se em ambulatório, toleram alimentação oral, não revelam sintomas obstrutivos ou de desidratação, febre, massas abdominais ou desconforto. Diz-se que um indivíduo possui doença moderada (CDAI entre 220 e 450 e PCR aumentada) quando o tratamento para a doença ligeira se mostrou ineficaz ou há evidência de massa abdominal dolorosa, perda de peso significativa, febre, náuseas ou vômitos e anemia significativa. Finalmente, os indivíduos com doença severa (valores de CDAI superiores a 450 e PCR elevado) são aqueles cujos

sintomas persistem mesmo após tratamento intensivo com corticoesteróides convencionais ou agentes biológicos ou indivíduos que se apresentam com febre elevada, vômitos persistentes, evidência de obstrução, sinais de irritação peritoneal (como defesa abdominal), caquexia ou evidência de um abscesso. (5, 11)

3- Tratamento da doença activa:

A escolha da melhor abordagem terapêutica deve ser influenciada pelo balanço entre a eficácia do fármaco e os seus potenciais efeitos secundários, a resposta a tratamento prévio e a presença de manifestações extra-intestinais ou complicações. (7) O algoritmo de tratamento farmacológico mais comumente aplicado na DC consiste numa abordagem *step-up*. Nesta metodologia, o esquema terapêutico é iniciado com os agentes que possuem menor toxicidade. Caso não sejam eficazes, fármacos mais potentes serão adicionados ao tratamento ou substituirão o fármaco em uso.

3.1- Doença de Crohn ligeira

Embora muitos estudos demonstrem o contrário, a maioria dos doentes com DC activa têm sintomas merecedores de tratamento.

No caso da DC ligeira o tratamento preconizado pela maioria dos autores, incluindo as *guidelines* Europeias e Norte-americanas é preferencialmente iniciado com budesonido. (5-7, 12-15) Trata-se de um esteróide cuja libertação ocorre no íleo e deve ser usado na dose de 9 mg por dia, em 1 ou 3 tomas. Recomendam-se 4 a 8 semanas de tratamento seguidas de uma redução para 6 e posteriormente 3 mg com intervalos de 4 semanas. (14) Esta opção fundamenta-se não só em ensaios randomizados e controlados que mostram vantagem em

relação ao grupo placebo, mas também em dados que mostram a sua superioridade em relação à messalazina. (14, 16) A sua preferência em relação à prednisolona deve-se a facto de possuir menos efeitos secundários. (16) Em estudos individuais, o budesonido promove a remissão clínica em 51-60% dos casos, em 8-10 semanas. (17)

Apesar do uso da messalazina para o tratamento da DC ser extremamente frequente na prática clínica, a sua eficácia não tem sido comprovada em ensaios controlados. (5) Estudos sobre doses mais elevadas de messalazina encontram-se em curso, (7) no entanto uma meta-análise de 2004, demonstrou um benefício clínico marginal (redução no CDAI de apenas 18 pontos) comparadamente com o grupo placebo. (18)

O uso de antibióticos (metronidazol, ciprofloxacina, cotrimoxazol), associados ou não a messalazina ou budesonido, não é recomendado. Não demonstraram maior eficácia quando comparados com placebo ou outros fármacos e possuem efeitos secundários muito frequentes. (5, 7, 13)

Os agentes anti-micóticos (rifampicina, etambutol, isoniazida, sulfadoxina, pirimetamina e rifabutina) também são desaconselhados, uma vez que não demonstraram eficácia em diversos ensaios, nomeadamente num amplo estudo Australiano. (5, 19)

A terapêutica nutricional também não é aconselhada, uma vez que é frequentemente pouco tolerada pelos adultos, apesar de ter sido demonstrada eficácia clínica marginal no seu uso, em ensaios pequenos e séries de casos. (7, 13)

3.2- Doença de Crohn moderada

No caso da doença moderada activa existe consenso na maioria da bibliografia que a terapêutica inicial apropriada para induzir remissão consiste numa abordagem com

corticoesteróides. (5-7, 13, 15) Pode-se optar por 9 mg de budesonido por dia ou por corticoesteróides sistémicos, como a prednisolona ou a metilprednisolona. A prednisolona é altamente eficaz, mas possui um maior número de efeitos secundários que o budesonido, apesar de ser mais barata. (17) Numa revisão sistemática sobre esteróides convencionais comparou-se a eficácia em induzir remissão destes em relação a placebo e a 5-ASA.(20) Os corticoesteróides mostraram ser significativamente mais eficazes que o placebo (RR 1.99;95% CI 1.51-2.64; $p < 0.00001$). Não houve diferenças na proporção de doentes com efeitos secundários, quer associados aos esteróides, quer associados a elevadas doses de 5-ASA. Não existem estudos apropriados sobre qual a melhor dose de esteróides a ser prescrita, bem como à posologia. No entanto, vários estudos demonstraram que, quando tratados com o equivalente a uma dose de prednisolona de 0,5-0,75 mg/kg (ou 40 mg) por dia, 50 a 70% dos doentes entram em remissão clínica após um período de 8 a 17 semanas. Doses mais elevadas de prednisolona (1 mg/kg) ou metilprednisolona (1 mg/kg) obtiveram uma taxa de resposta mais elevada, na ordem dos 80-90%. Quando se atinge uma remissão clínica, as doses são ajustadas de acordo com a rapidez e plenitude de resposta. Geralmente as doses são diminuídas em 5-10 mg por semana até às 20 mg e depois de atingido esse valor, em 2,5-5 mg por semana até ao abandono da terapêutica. (5) Deve ser levado a cabo um esforço adicional para minimizar a exposição dos doentes com DC aos corticoesteróides, ainda que estes continuem a ter um papel preponderante no tratamento da doença activa. (7)

Uma estratégia eficaz para minimizar a terapêutica com esteróides é a introdução antecipada de agentes anti-TNF alfa. A selecção dos pacientes apropriados para terapêutica biológica depende das características clínicas, resposta a terapêutica médica prévia, fenótipo e outras co-morbilidades. (7)

Aproximadamente 50% dos pacientes tratados com esteróides tornar-se-á dependente de esteróides ou resistente aos esteróides. Estes grupos de doentes podem beneficiar tanto de

uma terapêutica com 25 mg de metotrexato, via intramuscular ou subcutânea (5) como da introdução precoce de agentes biológicos. (21)

A antibioticoterapia é desaconselhada, excepto para os casos em que exista complicações sépticas concomitantes, como abscessos. (5, 7)

As *guidelines* Europeias desaconselham a cirurgia como opção primordial neste caso específico de DC. (7)

Quanto à terapêutica nutricional, não se recomenda a sua aplicação como abordagem de primeira linha. No presente, a única aplicação apropriada das dietas entéricas é como terapêutica adjuvante da nutrição de um paciente. (5, 7)

3.3- Doença de Crohn severa

O tratamento inicial da DC ileocecal severa preconiza a administração de corticoesteróides sistémicos. Uma vez excluída a hipótese da presença de um abscesso, inicia-se a administração endovenosa de corticosteróides numa dose equivalente a 40-60 mg de prednisolona diária, em infusão contínua ou doses divididas. (5)

Nos últimos anos, deu-se uma alteração substancial na abordagem terapêutica dos doentes com DC, através do reconhecimento de que é possível utilizar critérios clínicos para predizer qual o curso da doença no futuro. Este facto, por sua vez, diminuiu o limiar para introdução de terapêutica anti-TNF alfa e imunomoduladora em doentes com critérios de mau prognóstico. Dado que o tratamento contínuo quer com infliximab, quer com adalimumab tem sido associado a uma redução substancial (cerca de 30% em 12 meses) do número de cirurgias e hospitalizações por DC, é provável que o limiar para a sua introdução na terapêutica sofra uma redução ainda maior. (7, 22) No entanto não há dados suficientes para que se possa

aplicar esta recomendação especificamente à DC ileocecal. Assim, a terapêutica anti-TNF alfa continua a ser reservada para pacientes que não respondem à terapêutica inicial e para aqueles cuja cirurgia é considerada inapropriada. No entanto, isto não significa que a cirurgia seja preferida à terapêutica biológica, uma vez que a estratégia terapêutica deve ser individualizada e uma decisão conjunta entre o paciente, o médico e o cirurgião. Apesar da terapêutica anti-TNF alfa poder reduzir a necessidade de realização de cirurgia, o limiar para a ressecção cirúrgica na DC ileocecal é menor do que para a DC noutra localização. De facto, alguns especialistas preferem a cirurgia (especialmente a ressecção laparoscópica) em detrimento da terapêutica anti-TNF alfa, para a DC neste local. Outros aconselham a ressecção cirúrgica apenas se a terapêutica médica não for eficaz num período de 2 a 6 semanas. A cirurgia é assim uma opção válida para estes doentes e deve ser sempre considerada e alvo de avaliação. (7)

Tornou-se claro que ao iniciar a terapêutica anti-TNF alfa em pacientes que nunca foram medicados com imunossuppressores (como a azatioprina e o metotrexato), a combinação de infliximab e com azatioprina é mais eficaz do que a terapêutica com cada um em separado quer para induzir remissão, quer para manutenção da remissão por um período superior a um ano ou para cicatrização da mucosa. (23) No entanto, apenas pacientes com PCR elevada ou com presença de lesões na mucosa visíveis na colonoscopia beneficiam da terapêutica com infliximab. A combinação de infliximab com azatioprina não foi superior ao uso isolado de infliximab no sub-grupo de pacientes com sinais de doença activa. (7) Assim, as *guidelines* europeias afirmam que para os doentes com DC ileocecal severa que sofreram recidiva, a abordagem terapêutica mais aconselhada será a administração de agentes anti-TNF alfa associada ou não à administração de imunomoduladores. (7) (13)

As *guidelines* norte-americanas, por outro lado, aconselham a administração de outra classe de imunomoduladores, como a ciclosporina e o tacrolimus para os pacientes que não

respondem, ao fim de 7-10 dias, a terapêutica médica com corticoesteróides parentéricos ou orais (doses elevadas). Recomendam o uso de ciclosporina endovenosa, na dose de 2-4 mg/kg por dia, com a administração concomitante de corticosteróides (recomendado, mas não necessário). (12) Defendem que os pacientes que respondam a terapêutica com corticoesteróides, ciclosporina ou tacrolimus endovenosos devem sofrer transição gradual para regimes orais e ser encaminhados para terapêutica ambulatoria. Referem que não existem dados controlados sobre o uso de infliximab, adalimumab ou certolizumab pegol no tratamento de DC severa. Aconselham a intervenção cirúrgica aguda em casos de insucesso da terapêutica médica ou agravamento dos sintomas. (5)

A terapêutica nutricional através de alimentação elementar ou hiper-alimentação parentérica está indicada após 5-7 dias de terapêutica, para pacientes que são incapazes de suprir as suas necessidades nutricionais. (5)

Para além disso, terapêutica de suporte ou com fluidos de ressuscitação está indicada para doentes em desidratação. Em caso de anemia ou hemorragia activa, está indicada a administração de transfusões sanguíneas. (5)

4-Terapêutica médica de manutenção da remissão:

A resposta à terapêutica de indução de remissão deve ser analisada ao fim de algumas semanas. Se o tratamento for eficaz, deve ser mantido até se atingir a remissão clínica. Os pacientes que permanecem em remissão ao fim de um ano possuem um menor risco de recidiva. O facto de um paciente possuir marcadores biológicos de inflamação em níveis elevados e o de ser fumador está associado a um risco aumentado de recidiva. Assim, é aconselhada a cessação tabágica a todos os doentes com DC. (13)

A escolha da melhor terapêutica para a manutenção da remissão deve ter em conta 3 aspectos importantes: o curso da doença, a extensão da doença e a eficácia e tolerabilidade demonstradas a terapêuticas prévias. Outros factores importantes são a presença de sinais biológicos ou endoscópicos de inflamação bem como o potencial para complicações. Pode haver outras restrições ao uso de dados fármacos seja de ordem social, logística ou financeira. Finalmente, os pacientes devem ser sempre encorajados a participar no processo de tomada de decisão. (7)

Os pacientes em remissão devem ser alvo de exames clínicos regulares. A monitorização da PCR é frequentemente realizada, mas as consequências da sua edição para o ajustamento de terapêutica ainda não foram objectivadas. Em algumas situações específicas deve-se realizar métodos imagiológicos ou endoscópicos, mas não devem ser recomendados por rotina. (7)

4.1- Manutenção da remissão na primeira apresentação de DC ileocecal

Existe consenso em afirmar que, no caso de a remissão ter sido obtida através do uso de corticoesteróides, a manutenção deve ser efectuada com uma tiopurina ou com metotrexato. (5-7, 13, 14) A 6-mercaptopurina e sobretudo a sua pró-droga azatioprina são os imunossuppressores mais utilizados e mostraram ser eficazes em promover a remissão, apesar de possuírem um início de acção prolongado. No entanto, quando administrada concomitantemente a uma indução de remissão com esteróides, a AZA demonstrou ser eficaz, uma vez diminuída a dose de esteróides. (24) Mostrou ser também eficaz em manter a remissão em doses de 2 a 2,5 mg/ kg/ dia, via oral, durante um período de, pelo menos, quatro anos. (5, 7, 14) A 6-mercaptopurina pode ser utilizada em pacientes intolerantes à AZA, numa dose de 1 a 1,5mg/kg/ dia, via oral (excepto em caso de pancreatite ou citopenia). (5, 7)

O metotrexato administrado na dose de 15 mg/semana, via intra-muscular demonstrou ser mais eficaz que placebo na manutenção da remissão em pacientes cuja remissão foi alcançada através do próprio fármaco (MTX 65% vs placebo 14% (p0,04)) (25) e é uma alternativa especialmente válida para pacientes intolerantes a tiopurinas. (5, 7)

Não existe qualquer evidência de que a messalazina seja útil na manutenção da remissão na DC ileocecal. (5-7, 14) Existem múltiplos ensaios clínicos, meta-análises e uma revisão Cochrane, e embora com alguns resultados positivos, no global, não permitem indicar os salicilatos como terapêutica de manutenção adequada. (14)

Não existe também dados objectivos significativos que sustentem a hipótese da utilização a longo termo de inibidores da calcineurina para a manutenção da remissão na DC. (5, 7)

Os corticoesteróides não são recomendados para a manutenção da remissão na DC ileocecal. (5, 7)

4.2- Tratamento da recidiva da DC ileocecal

Se, no decorrer da terapêutica de manutenção, um paciente sofrer uma recidiva, deve-se considerar uma intensificação do tratamento com azatioprina. (7) Os corticoesteróides (incluindo o budesonido) não são eficazes na manutenção da remissão e o seu uso prolongado pode dar origem a efeitos secundários graves, como a osteoporose. O budesonido pode prolongar o período sem nova recidiva após a remissão ter sido alcançada, mas não é eficaz em mantê-la por um período igual a 12 meses (recidiva em média aos 268 dias com budesonido na dose de 6 mg/dia.) (7)

A opção cirúrgica deve ser sempre considerada na recidiva da DC ileocecal. (7)

4.3- Manutenção da remissão em pacientes dependentes dos esteróides

Pacientes dependentes de esteróides são aqueles que são incapazes de reduzir a dose de esteróides para um equivalente inferior a 10 mg/dia de prednisolona (ou a 3 mg/ dia de budesonido) num período de 3 meses após ter iniciado a terapêutica, sem sinais de doença activa recorrente ou aqueles que sofreram uma recidiva num período de 3 meses após terem interrompido a terapêutica com esteróides. (11)

Neste caso, deve ser iniciada terapêutica com imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato). (7, 18)

A ressecção ileocecal é novamente uma estratégia a ser tida em conta.

Uma abordagem muito eficaz para dispensar o uso de esteróides é a introdução precoce de terapêutica anti-TNF alfa. (21) (5-7) A selecção dos pacientes deve ser criteriosa, como descrito no capítulo 3.3.

4.4- Tratamento da recidiva aquando da terapêutica de manutenção com azatioprina ou mercaptopurina

Pacientes que recidivam enquanto estão a ser tratados com AZA ou 6-MP devem, em primeiro lugar ser avaliados quanto à adesão terapêutica e também ver a sua dose optimizada. A dose pode ser aumentada em 2,5 mg/kg/dia ou em 1,5 mg/kg/dia, respectivamente, até ocorrer leucopenia ou de acordo com as concentrações de 6-tioguanina.

Como alternativa, pode-se iniciar a terapêutica com metotrexato ou com agentes anti-TNF alfa, uma vez que provaram ser eficazes neste caso específico de DC. (7)

4.5- Tratamento de manutenção após indução com agentes anti-TNF alfa

Uma vez alcançada a remissão com os agentes biológicos infliximab, adalimumab ou certolizumab pegol (este último não se encontra aprovado pela EMEA), a manutenção deve ser realizada com o mesmo fármaco. (7) Infusões programadas de infliximab demonstraram ser eficazes em manter a remissão tanto na DC luminal como fistulizante. A terapêutica de manutenção, programada de 8 em 8 semanas é mais eficaz do que a terapêutica episódica, está associada a uma cicatrização da mucosa mais prolongada e provou ser menos imunogénica. (5)

O valor da combinação terapêutica de agentes anti-TNF alfa e imunomoduladores continua em debate. Segundo Lichtenstein *et al.*, o uso concomitante destes agentes não aumenta a taxa de resposta ou de remissão em pacientes com DC, verificando-se também um risco aumentado de linfomas. (5) No entanto, alguns autores afirmam que a combinação de AZA e IFX possui maior eficácia em manter uma remissão livre de esteróides do que ambos em monoterapia em pacientes que nunca foram medicados com agentes TNF alfa nem imunomoduladores. Assim, Dignass *et al.*, afirmam que para pacientes com DC ileocecal cuja remissão foi induzida através do uso de agentes anti-TNF alfa, se pode considerar a terapêutica concomitante com azatioprina ou em monoterapia (em pacientes que nunca foram tratados com tiopurinas). (7)

4.6- Terapêutica de manutenção após ressecção ileocólica

Após uma ressecção intestinal, existe sempre uma enorme heterogeneidade de cenários possíveis, bem como um risco de recorrência de doença. De modo a evitar a recorrência quer endoscópica, quer clínica da DC, têm vindo a ser realizados estudos sobre qual a melhor terapêutica pós-cirúrgica. Um ensaio clínico dos anos oitenta demonstrou benefícios no uso de

sulfassalazina e estudos recentes focaram a sua atenção na utilização de messalazina. No entanto, ensaios clínicos controlados mais recentes demonstraram haver apenas um benefício modesto da terapêutica com messalazina no processo de atrasar ou mesmo prevenir a recorrência pós-operatória de DC ileocecal. (5)

Actualmente devem ser considerados o infliximab (recomendação de grau B), o metronidazol (recomendação de grau B), a azatioprina/ mercaptopurina (recomendação de grau B) e a messalazina (recomendação de grau C) como opções válidas para reduzir a recorrência de sintomas após ressecção ileocólica. (5) Um estudo recente demonstrou um benefício acrescido na associação de metronidazol por um período de três meses com azatioprina por um período de um ano. (26) Outro estudo demonstrou que o infliximab é eficaz em prevenir quer a recorrência clínica, quer endoscópica da DC após ressecção ileocecal. (27) Por outro lado, está comprovado que os corticoesteróides convencionais (grau A) e o budesonido (grau B) não são eficazes nessa tarefa. (5)

4.7- Duração da terapêutica de manutenção

Para pacientes em remissão clínica com azatioprina ou mercaptopurina, alguns autores recomendam que a cessação da terapêutica deve ser considerada após quatro anos de duração. (5, 7) Um ensaio randomizado duplamente cego que comparou a retirada de azatioprina com a sua continuação ao fim de mais de 3,5 anos de terapêutica, concluiu que as taxas de recidiva ao fim de 18 meses foram de 21% e 8%, respectivamente. (28) Os pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente que no início do tratamento, quer a longo prazo. Devem realizar hemogramas completos, no mínimo, de três em três meses devido ao risco de supressão da medula óssea (ex: leucopenia ou trombocitopenia). (5, 29) Para além disso, associado ao tratamento prolongado com tiopurinas acresce um risco mais elevado de

desenvolver linfomas não-Hodgkin. (30) No entanto, Lewis et al. (31) conduziram uma análise em que chegaram à conclusão que a azatioprina resulta numa melhor qualidade de vida ajustada, especialmente em pacientes jovens que possuem o menor risco para desenvolver linfomas e a maior esperança de vida. Assim, os benefícios do tratamento sobrepõem-se ao risco mais elevado de linfoma.

Quanto à terapêutica de manutenção com metotrexato ou agentes anti-TNF alfa, não existem estudos com significado estatístico que definam intervalos de duração de terapêutica. (7) Apesar do uso prolongado destes fármacos poder ser considerado, tem que se ter em conta os riscos potenciais em relação aos benefícios, individualmente. Em duas séries, o abandono da terapêutica com metotrexato em pacientes tratados há vários anos, foi associado com uma elevada percentagem de recidiva. (32)

A questão de o tratamento com agentes anti-TNF alfa poder ser ou não interrompido de uma forma segura após um período de remissão prolongado é de extrema importância para tanto para médicos como para pacientes. No entanto, esta pergunta continua sem uma resposta clara. Por regra, a maior parte dos pacientes que alcança a remissão através de agentes biológicos deveria continuar o tratamento por um período de tempo razoável. Regras nacionais, preferência do paciente ou razões económicas podem ditar o seu término.

Evidências preliminares sugerem que, de todos os pacientes em remissão clínica por um período superior a um ano com PCR normal e cicatrização da mucosa, uma proporção apreciável irá manter-se em remissão durante o ano seguinte ao abandono do tratamento. (21)

Num estudo coorte efectuado por Schnitzler *et al*, 20% dos pacientes que responderam à terapêutica com infliximab foram capazes de suspender o fármaco ao longo de um período de tempo variável. (33) Recentemente, um estudo prospectivo recrutou 115 pacientes em remissão livre de esteróides, através de um tratamento combinado de infliximab e azatioprina

por um período superior a um ano aos quais, a dada altura foi suspensa a terapêutica com infliximab. A taxa de recidiva foi de 57% no primeiro ano. (34) No entanto, são necessários estudos randomizados para confirmar estas afirmações. As potenciais consequências da descontinuação terapêutica (recidiva e diminuição da resposta à re-indução) devem ser discutidas com cada paciente, individualmente.

4.8- Terapêuticas alternativas para a manutenção da remissão

4.8.1- Outras terapêuticas biológicas

O natalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-integrina α -4 foi investigado quanto à sua eficácia na manutenção da remissão na DC. Apesar dos resultados promissores (taxa de remissão de 44% *versus* 26% com placebo, às 36 semanas), o tratamento com natalizumab não se encontra aprovado na União Europeia, uma vez que há o relato de casos de leucoencefalopatia progressiva multifocal em vários pacientes com esclerose múltipla e em um paciente com DC. (7)

Outras terapêuticas biológicas na DC encontram-se em avaliação, incluindo moléculas anti-adesão (MLN-02, alicaforsen, CCX-282-B), citocinas anti-inflamatórias (interleucina 10, interleucina 11 e interferão-beta), anticorpo anti-IL12 p40 (ustekinumab, ATB-874), anti-interferão-gama (fontolizumab), anti-IL6 (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept), anticorpos anti-CD3 (visilizumab) ou anti-CD4 (cM-T412), G-CSF (filgastrim) ou GM-CSF (sargramostrim) e hormona do crescimento (somatotropina). Foram demonstrados vários resultados promissores com estas moléculas para as doenças inflamatórias intestinais, no

entanto nenhum deles foi alvo de estudo quanto à sua eficácia para a manutenção da remissão na DC. (4)

4.8.2- Dietoterapia

4.8.2.1- Terapêutica nutricional

As hipóteses a ter em conta são a dieta elementar e a suplementação nutricional. A dieta elementar consiste numa dieta quimicamente bem definida, onde o nutriente se apresenta na sua forma mais simples.

Existem dois estudos que abordam a questão da terapêutica nutricional. Num estudo por Takagi *et al.* avaliou-se a eficácia da nutrição entérica no domicílio usando uma dieta na qual metade das necessidades calóricas diárias era suprida através de dieta elementar e a outra metade através de dieta normal. Quando comparada com um grupo de pacientes que estavam sujeitos a uma dieta inteiramente normal, sem restrições, a primeira demonstrou ter um menor taxa de recidiva (9 em 26 *versus* 16 em 25). (35) Num outro estudo de Verma *et al.* comparou-se um grupo de pacientes sujeitos a dieta elementar e a suplementação nutricional em conjunto com dieta normal com outro grupo de pacientes que apenas seguia uma dieta normal, sem restrições. Foi demonstrado que dos pacientes do primeiro grupo, 48% permaneceram em remissão por um período de 12 meses, comparado com 22 % do segundo grupo. No entanto, não foi possível extrapolar resultados estatisticamente válidos destes 2 estudos.

Assim, não existe evidência suficiente para se poder afirmar que a dieta elementar e a suplementação nutricional são eficazes na manutenção da remissão na DC. (7)

4.8.2.2- Ácidos gordos ómega-3

Preparações que contêm ácidos gordos ómega-3, incluindo ácido eicosapentanoico e ácido docosahexanoico podem ter propriedades anti-inflamatórias, uma vez que reduzem a produção de leucotrieno B4.

Numa revisão *Cochrane* foi demonstrado um benefício marginal na terapêutica com ómega-3 na manutenção da remissão. (36) Todavia, os estudos analisados eram muito heterogêneos e suspeita-se de enviesamento. Não se contabilizaram efeitos secundários graves nos grupos que seguiam a dieta com ómega-3, no entanto denotou-se uma taxa mais elevada de diarreia e de sintomas do tracto gastroentestinal superior nesses pacientes.

Portanto, a eficácia dos ácidos gordos ómega-3 em manter a remissão na DC permanece envolta em controvérsia, devido à inconsistência dos dados disponíveis. De acordo com os estudos disponíveis, não há evidências para se recomendar o uso de ácidos gordos ómega-3. (7)

4.8.3- Probióticos

Existem vários ensaios clínicos que avaliaram a eficácia clínica dos probióticos, incluindo *E. coli Nissle 1917*, *Sacharomyces boulardii* e *Lactobacillus G.* na manutenção da DC.

Numa revisão sistemática *Cochrane*, Rolfe *et al.* (37) analisaram o papel dos probióticos na manutenção da remissão induzida quer farmacológica quer cirurgicamente, na DC. Todos os estudos envolvidos incluíam um número reduzido de pacientes e talvez carecessem de poder estatístico para mostrar as diferenças que poderiam existir entre eles. Quando comparados com o grupo placebo, não foi associado maior benefício estatisticamente

relevante à terapêutica com *E. coli Nissle 1917* ou com *Lactobacillus GG* na redução do risco de recidiva. Também não foi apresentado um benefício significativo dos probióticos na redução do risco atrás referido quando comparado com terapêutica de manutenção através da administração de salicilatos ou de azatioprina.

Conclui-se então que não existem dados suficientes para sugerir que os probióticos são benéficos para a manutenção da remissão na DC, daí que não são geralmente recomendados.

(7)

4.8.4- Linfocitafereze e leucocitafereze

A aferese terapêutica, uma nova abordagem para as doenças imunológicas, tem vindo a ser utilizada nas últimas décadas para o tratamento da doença inflamatória intestinal. A aferese selectiva tem como objectivo a redução do número de linfócitos circulantes, interferindo com o recrutamento e activação de macrófagos e granulócitos da mucosa intestinal, reduzindo a produção de citocinas e quimiocinas que se pensa contribuírem em larga escala para a perpetuação da inflamação na DC. (38) A efectividade da linfocitafereze foi estudada num grupo de 28 pacientes em remissão clínica alcançada através da terapêutica com esteróides. Ao fim de um período de 18 meses, a taxa de recidiva foi de 83% no grupo descrito e de 62% no grupo controlo. (7)

A leucocitafereze provoca a depleção de granulócitos, linfócitos e plaquetas, modulando a produção de citocinas. Para remover esses constituintes da circulação sanguínea são utilizadas colunas constituídas por fibras de poliéster como a Celsorba[®] ou a Adacolumn[®] (Figura 1). Até à data, apenas alguns estudos de caso ou séries de casos avaliaram a eficácia da leucocitafereze na DC activa, com resultados variáveis. (39)

Não existem estudos sobre a eficácia da aferese terapêutica na manutenção da remissão induzida farmacologicamente, pelo que esta não pode ser recomendada.

4.8.5- Transplante autólogo de células estaminais

Como a DC é uma patologia inflamatória mediada imunologicamente, teoricamente a ablação do sistema imune através de um transplante autólogo de células estaminais poderia induzir remissão clínica.

Oyama *et al.* (40) conduziram um estudo em 12 pacientes com DC activa, refractária à terapêutica convencional, incluindo infliximab. As células tronco do sangue periférico foram mobilizadas com ciclofosfamida e com factor estimulador de colónias de granulócitos e enriquecidas com CD34⁺. Onze dos doze pacientes entraram em remissão contínua. Após uma média de 18 meses, apenas se registou uma recidiva. O procedimento foi bem tolerado. Outros autores revelaram resultados semelhantes em séries limitadas.

Actualmente estão a ser realizados estudos randomizados sobre a temática, pelo que ainda não se pode retirar nenhuma conclusão quanto à recomendação ou não desta técnica para a indução ou manutenção da remissão na DC. (7)

5- Cirurgia

Apesar de todos os avanços na terapêutica medicamentosa da DC e nas formas menos invasivas de tratamento, como a endoscópica, a cirurgia continua a desempenhar um papel fundamental no tratamento dos pacientes afectados por esta patologia. O tratamento cirúrgico da DC ileocecal consiste numa ressecção ileocólica. Nas últimas décadas, a investigação no

campo cirúrgico tem vindo a focar a sua atenção na comparação entre a cirurgia laparoscópica ou aberta. (6) De igual importância é a questão sobre qual o melhor *timing* cirúrgico para abordagem da DC ileocecal, uma vez que este assunto suscita ainda muita controvérsia e existem poucos estudos com validade estatística para comprovar quer uma, quer outra hipótese.

5.1- Cirurgia precoce *versus* cirurgia tardia

Na DC, a cirurgia continua a ser reservada para situações de: doença refractária ao tratamento médico, complicações relacionadas com a DC ou com os fármacos administrados, displasia ou cancro e estagnação ou atraso do crescimento em crianças. Na localização ileocecal, as complicações relacionadas com a doença mais frequentes são: obstrução intestinal (aguda ou recorrente), abscesso abdominal e fístulas abdominais (sendo que apenas as externas têm indicação para cirurgia). (41) O *timing* cirúrgico continua a ser matéria de debate, gerando opiniões opostas entre gastroenterologistas e cirurgiões.

O argumento a favor da cirurgia precoce (também conhecida como estratégia *top-down*) baseia-se no facto de a que a ressecção precoce, principalmente por métodos minimamente invasivos, poder ser o melhor meio para um paciente atingir a remissão clínica num curto espaço de tempo, retomando as suas actividades diárias e maximizando a sua qualidade de vida. Assim, defendem que a cirurgia realizada após o insucesso da terapêutica farmacológica (cirurgia tardia ou abordagem *step-up*) pode ser necessária para tratar complicações como a obstrução intestinal ou as fístulas entero-cutâneas, mas resultará num agravamento da morbilidade e menor qualidade de vida do que se a cirurgia tivesse sido levada a cabo numa fase mais precoce de doença. Acreditam também que a cirurgia tardia

poderá vir a ter que se mais radical do que a cirurgia precoce, levando a uma morbidade pós-operatória superior e possivelmente piores resultados a longo termo. (42)

Os que defendem o tratamento conservador, através de uma abordagem farmacológica inicial baseiam-se na crença que seriam evitadas cirurgias desnecessárias, dada a eficácia comprovada da terapêutica farmacológica, nomeadamente dos imunossuppressores e dos agentes biológicos. (42)

Aratari *et al.* compararam retrospectivamente os resultados de pacientes que foram submetidos a cirurgia na altura do diagnóstico com pacientes que foram operados durante o decorrer da DC. (43) Concluíram que a incidência da recorrência com necessidade de imunossupressão foi significativamente mais baixa no grupo de doentes sujeitos a cirurgia precoce, indicando assim que esta abordagem poderia levar a uma remissão clínica prolongada. No entanto, conclui-se que os dois grupos não eram comparáveis, uma vez que no primeiro, as cirurgias foram realizadas por necessidade clínica, na primeira apresentação da DC e não para testar a abordagem *top-down*, enquanto o segundo grupo incluía pacientes com actividade de doença mais severa, tratados segundo a estratégia *step-up*. (42)

Analisando a perspectiva dos pacientes, torna-se interessante a exploração de um estudo antigo de Scott e Hughes. (44) Oitenta pacientes que haviam sido submetidos a ressecção ileocólica foram questionados se, em retrospectão, prefeririam ter sido operados mais cedo, mais tarde ou na mesma altura. Dos setenta que responderam, 74% responderam que preferiam ter sido operados mais cedo e nenhum paciente respondeu que preferia a cirurgia num período posterior. Uma vez que este estudo não possui um grupo controlo, os resultados consideram-se enviesados. No entanto, trata-se do único estudo disponível que aborda a opinião dos pacientes. (6)

Apenas um estudo prospectivo, controlado e randomizado poderia responder à questão inicial sobre o benefício da cirurgia precoce. Um estudo nesses moldes, apesar de muito difícil de pôr em prática está a ser conduzido na Holanda. Trata-se do estudo *LIR/C*, no qual se pretende evidenciar qual o melhor tratamento para DC ileocecal recorrente: terapêutica farmacológica com IFX ou cirurgia. (45)

A decisão sobre qual a melhor abordagem terapêutica inicial (médica ou cirúrgica) necessita assim de evidência científica quanto a três aspectos de grande relevância: eficácia e qualidade de vida a longo termo, bem como os custos finais. (6)

Do ponto de vista prático, o tratamento deveria ser individualizado, tendo em conta a preferência do paciente e a sua percepção da sua qualidade de vida. A decisão terapêutica deve ser tomada após uma informação detalhada do paciente sobre os prós e contras de cada estratégia terapêutica, em conjunto o gastroenterologista e o cirurgião responsáveis pela situação clínica. (43)

5.2- Técnica cirúrgica

O procedimento cirúrgico utilizado na DC ileocecal inclui ressecção do segmento ileo-cólico com posterior anastomose dos topos cirúrgicos.

Vários estudos confirmaram que o tamanho da anastomose tem um papel preponderante para o sucesso da cirurgia, uma vez que foi constatado que a recorrência da doença se dava invariavelmente numa localização proximal a esta. (7) Uma meta-análise recente que comparou anastomoses término-terminais com anastomoses latero-laterais entre 1992 e 2005 demonstrou que as término-terminais estavam associadas a uma maior incidência de deiscência anastomótica e uma maior taxa de complicações pós-operatórias. Não foi

comprovada diferença entre as duas técnicas no que diz respeito à recorrência peri-anastomótica. (46) Assim, existe evidência suficiente para aconselhar a anastomose latero-lateral como sendo a melhor técnica anastomótica neste tipo de ressecção.

Quanto à sutura anastomótica ser realizada manualmente ou por métodos mecânicos, uma meta-análise conduzida por Choy *et al.* (47) revelou que a mecânica esteve significativamente ($p=0,02$) associada a menor risco de deiscência do que a manual, pelo que se revelou mais segura.

Nos últimos anos, vários estudos comprovaram o benefício da cirurgia laparoscópica em relação à laparotomia na DC ileocecal. Estudos retrospectivos, não-randomizados, e mais recentemente 2 meta-análises (48, 49) comprovaram que a abordagem laparoscópica, apesar de possuir um maior tempo cirúrgico, resulta numa recuperação mais rápida da função intestinal, num menor período de internamento e numa menor morbidade pós-operatória. O *follow-up* ao fim de dez anos de um estudo randomizado que comparou a ressecção laparoscópica e por laparotomia para a DC ileocecal revelou taxas semelhantes de recorrência cirúrgica pós-operatória. Para além disso, a ressecção laparoscópica obteve melhores resultados cosméticos e foi associada a uma melhor imagem corporal, o que implica melhor qualidade de vida nesse grupo de doentes. (50) Este facto tem especial importância no que diz respeito aos pacientes mais jovens. No entanto, em casos de DC mais complexa ou de ressecção de DC ileocecal recorrente, não existem evidências suficientes para recomendar a laparoscopia como abordagem de primeira linha. (7) Estudos que comprovem a viabilidade e segurança desta técnica na DC complexa são escassos (51), sendo a doença recorrente, presença de abscessos intra-abdominais ou de fístulas os principais factores de risco de conversão para laparotomia. Assim, para estas situações, a cirurgia laparoscópica deverá ser apenas realizada em centros altamente especializados e preferencialmente no âmbito de ensaios clínicos. (7)

5.3- Plastia de estenoses

A plastia de estenoses tem vindo a ser apontada como uma alternativa viável e segura em relação à ressecção ileocólica, no tratamento de estenoses fibróticas seleccionadas do intestino delgado (quer primárias, quer por recorrência de DC ileocecal). (5, 7, 52) Deve ser equacionada quando possível, de modo a evitar o compromisso da absorção nutricional, esteatorreia, crescimento bacteriano descontrolado ou síndrome do intestino curto. A base lógica para o emprego desta técnica é o facto de corrigir estenoses obstrutivas, preservando o tamanho de intestino funcional. A ressecção intestinal deve ser preferida nos casos de múltiplas estenoses num curto segmento, onde o tamanho de intestino seja suficiente para evitar síndrome do intestino curto. (5)

A plastia convencional de Heineke-Mikulicz é recomendada para estenoses com menos de 10 cm de comprimento. Para estenoses de 10 até 25 cm de comprimento, podem ser tentadas abordagens através de plastias não convencionais como a de Finney ou a plastia latero-lateral isoperistáltica, apesar de não haver estudos suficientes que permitam indicar qual a abordagem de primeira linha. (5, 7)

Todavia, existem vários casos relatados de adenocarcinoma no local de plastias, o que leva a aconselhar a necessidade de prudência no que diz respeito às consequências a longo prazo deste tipo de procedimento, nomeadamente com a realização de biópsias per-operatórias. (53)

Existem também contra-indicações à plastia de estenoses, como sendo: flegmão na parede intestinal, carcinoma ou hemorragia activa com doença da mucosa. (7)

5.4- Dilatação endoscópica de estenoses por balão hidrostático

A dilatação endoscópica é uma técnica promissora para o tratamento de DC ileocecal ligeira ou moderadamente estenosante. Os resultados de ensaios clínicos disponíveis demonstram um benefício a curto ou médio prazo. É a técnica de primeira linha para o tratamento de estenoses acessíveis e de comprimento menor do que 10 cm. (7)

A maioria dos especialistas considera que a dilatação de uma estenose na DC só deveria ser levada a cabo em instituições com apoio cirúrgico 24 horas por dia. A literatura não refere qualquer indicação sobre este assunto, apesar de a perfuração intestinal e outras complicações possam ocorrer, necessitando de intervenção cirúrgica imediata. Uma revisão recente de 13 estudos englobando 347 pacientes com DC tratados através de dilatação endoscópica por balão hidrostático, revelou um sucesso da técnica na ordem dos 80%. Estenoses de tamanho igual ou inferior a 4 cm foram associadas a um curso sem necessidade de cirurgia, apesar de 2% dos pacientes ter sofrido complicações graves, incluindo perfuração intestinal. (54)

Concluiu-se que a dilatação endoscópica é eficaz e segura, especialmente para o tratamento da recorrência após ressecções ileo-cólicas, adiando a cirurgia, em média, 3 anos. (7)

IX- Conclusão

A DC é uma patologia inflamatória crónica que pode envolver qualquer segmento do tracto gastrointestinal. Em 25 a 30 % dos casos a actividade da doença está confinada à região ileocecal, sendo a abordagem terapêutica destas situações diferenciada em relação a outras apresentações de DC.

Actualmente os objectivos do tratamento baseiam-se na indução e manutenção da remissão a longo prazo, bem como a melhoria da qualidade de vida, minimizando a toxicidade ou complicações inerentes ao tratamento. As opções terapêuticas são definidas através da consideração da actividade de doença, localização e comportamento da doença, bem como da presença ou não de manifestações extra-intestinais, sendo sempre discutidas com o paciente.

O algoritmo de tratamento mais consensual da DC ileocecal consiste numa abordagem *step-up*, em que o esquema terapêutico é iniciado com os agentes eficazes que possuam menor toxicidade. Caso não haja resposta clínica fármacos mais potentes serão adicionados ao tratamento ou substituirão o fármaco em uso.

Assim, apesar da múltipla variedade de apresentação de DC ileocecal, em termos gerais conclui-se que há consenso em afirmar que:

Na indução da remissão, para a DC ligeira, o fármaco recomendado inicialmente é o budesonido, na dose de 9 mg por dia, durante 4 a 8 semanas de tratamento, com posterior redução da dose e duração de tratamento. Não há evidência para a recomendação de messalazina, antibióticos, agentes anti-micóticos ou terapêutica nutricional nesta situação.

Para a DC moderada, deve iniciar-se a terapêutica com budesonido ou com corticoesteróides sistémicos como a prednisolona ou a metilprednisolona. No entanto, não

existem estudos estatisticamente válidos que indiquem as doses ou a duração de tratamento adequadas. Uma estratégia eficaz para minimizar a terapêutica com esteroides é a introdução precoce de agentes anti-TNF alfa ou de metotrexato. A antibioticoterapia é desaconselhada, bem como a terapêutica nutricional. A cirurgia não é recomendada pelas *guidelines* Europeias.

No caso da DC severa, preconiza-se uma abordagem mais agressiva. Uma vez excluída a presença de abscesso, inicia-se a administração endovenosa de corticoesteróides, numa dose equivalente a 40-60 mg de prednisolona diárias. O limiar para introdução de terapêutica imunomoduladora ou anti-TNF alfa pode encontrar-se diminuído, no entanto não existe consenso quanto à recomendação precisa sobre qual o melhor *timing* e qual a classe de fármacos a administrar. A cirurgia é uma opção válida para estes casos e deve ser sempre considerada e alvo de avaliação. A terapêutica nutricional está indicada após 5-7 dias de terapêutica, para pacientes que são incapazes de suprir as suas necessidades nutricionais.

A escolha da melhor terapêutica para a manutenção da remissão deve ter em conta o curso e a extensão de doença e a eficácia e tolerabilidade demonstradas a terapêuticas prévias. Existe consenso em afirmar que, no caso de a remissão ter sido obtida através do uso de corticoesteróides, a manutenção deve ser efectuada com uma tiopurina ou com metotrexato. A azatioprina e a 6-mercaptopurina são os imunossuppressores mais utilizados. Os ensaios clínicos disponíveis sobre salicilatos não permitem indicá-los como terapêutica de manutenção adequada. Os corticoesteróides não são recomendados para a manutenção da remissão na DC ileocecal. Se a remissão foi induzida através do uso de agentes anti-TNF alfa, a manutenção deve ser realizada com o mesmo fármaco.

A duração da terapêutica de manutenção não se encontra determinada, embora alguns autores defendam a suspensão do tratamento com tiopurinas após 4 anos de duração. Quanto à

terapêutica de manutenção com metotrexato ou agentes anti-TNF alfa, não existem estudos com significado estatístico que definam intervalos de duração terapêutica.

Como terapêuticas alternativas para a manutenção da remissão pode-se considerar as novas terapêuticas biológicas, a dietoterapia (terapêutica nutricional e ácidos gordos ômega-3), o uso de probióticos, a linfocitafereze e leucocitafereze e o transplante autólogo de células estaminais. Todavia, nenhuma destas modalidades terapêuticas pode ser recomendada, uma vez que não existe evidência suficiente que comprove a sua eficácia.

Quanto à cirurgia, esta continua a ser reservada para situações de: doença refractária ao tratamento médico, complicações relacionadas com a DC ou com os fármacos administrados, displasia ou cancro e estagnação ou atraso do crescimento em crianças. O procedimento cirúrgico mais recomendado inclui: abordagem laparoscópica com ressecção do segmento ileocólico com posterior anastomose latero-lateral, realizada através de sutura mecânica. A questão que continua a gerar grande controvérsia entre cirurgiões e gastroenterologistas é sobre qual o melhor *timing* cirúrgico: cirurgia precoce ou cirurgia tardia? Apenas um estudo prospectivo, controlado e randomizado poderia responder a essa questão. Um estudo nesses moldes, apesar de muito difícil de pôr em prática está a ser conduzido na Holanda. Trata-se do estudo *LIR/C*, no qual se pretende evidenciar qual o melhor tratamento para DC ileocecal recorrente: terapêutica farmacológica com IFX ou cirurgia. Os resultados são esperados para 2012 ou 2013. A decisão sobre qual a melhor abordagem terapêutica inicial necessita assim de evidência científica quanto a 3 aspectos de grande relevância: eficácia e qualidade de vida a longo termo, bem como os custos finais.

Outras técnicas cirúrgicas como a plastia de estenoses, têm vindo a ser apontadas como uma alternativa viável e segura no tratamento de estenoses fibróticas seleccionadas do intestino delgado. A plastia de Heineke-Mikulicz é recomendada para estenoses com menos

de 10 cm de comprimento, sendo que para estenoses entre 10 e 25 cm de comprimento se preconiza a abordagem através da plastia de Finney ou da plastia latero-lateral isoperistáltica.

A dilatação endoscópica de estenoses por balão hidrostático é uma técnica promissora para o tratamento de DC ileocecal ligeira ou moderadamente estenosante, sendo a técnica de primeira linha para estenoses acessíveis e de comprimento menor do que 10 cm, adiando a necessidade de cirurgia, em média, 3 anos.

No entanto, não existe ainda consenso em relação à melhor abordagem terapêutica a pôr em prática na DC ileocecal a ser, existindo ainda muita controvérsia na comunidade gastroenterológica sobre qual o algoritmo de tratamento a ser utilizado universalmente. No fim do texto apresenta-se uma proposta de um algoritmo sugerido por Eshuis *et al*, em 2010. (figura 2)

De um modo geral, pode-se afirmar que múltiplas questões em relação ao tratamento da DC continuam sem resposta. Para que existam recomendações baseadas na evidência, é necessária a execução de estudos controlados e randomizados que sustentem as várias hipóteses de abordagem terapêutica levantadas até então.

Assim, actualmente, todos os benefícios e riscos de cada opção terapêutica devem ser tidos em conta e discutidos cuidadosamente entre gastroenterologistas, cirurgiões e, particularmente, com o paciente. A abordagem deve ser adaptada às características da doença, mas principalmente à variabilidade individual de cada paciente e às suas preferências, quando devidamente informado sobre cada opção de tratamento.

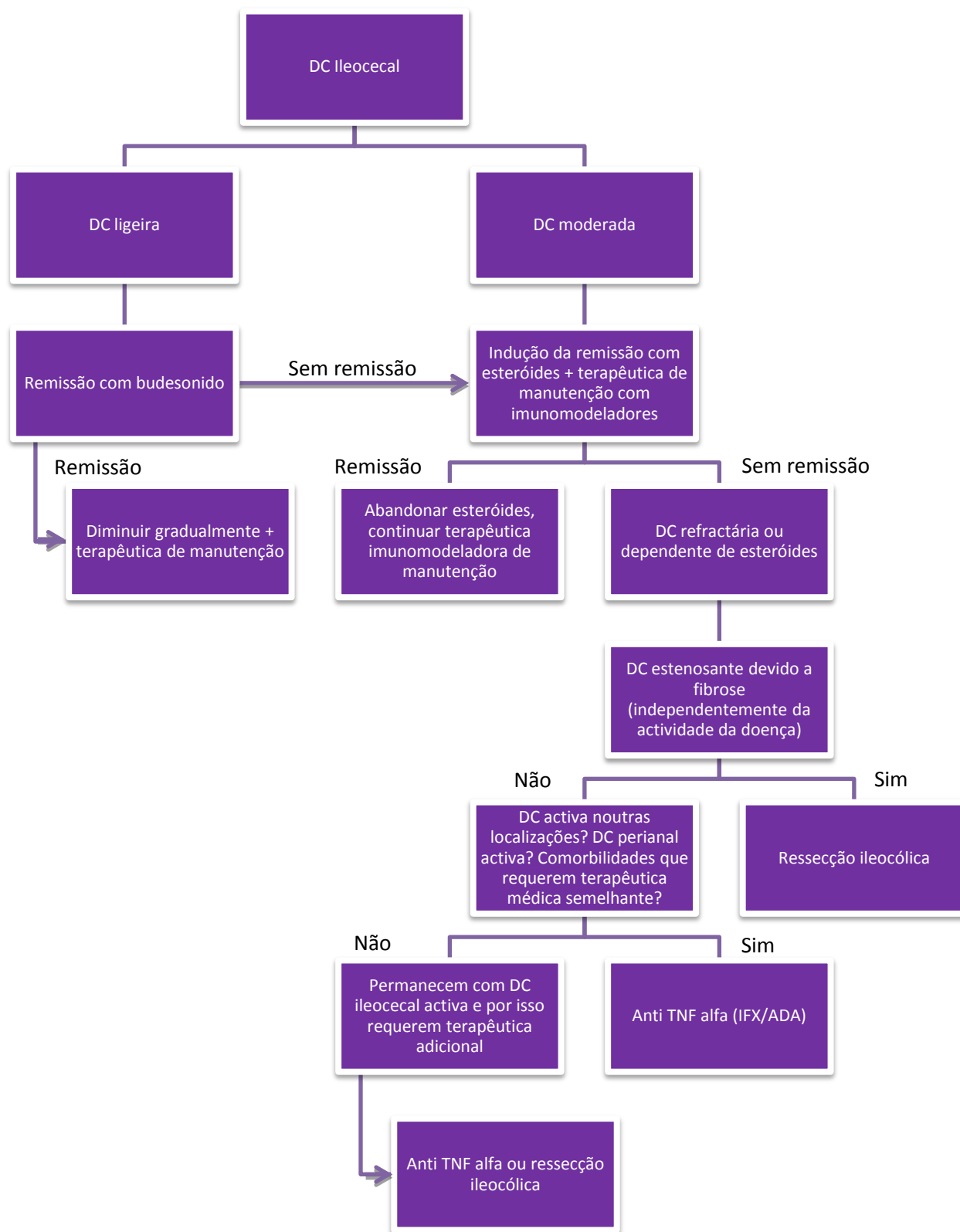


Figura 2: Proposta de algoritmo de tratamento para DC ileocecal, modificado de Eshuis *et al*, 2010. (6)

X- Agradecimentos

Deixo expresso o meu agradecimento ao Professor Doutor Júlio Soares Leite e ao Dr. António Manso pela orientação e disponibilidade demonstradas durante a realização deste Artigo de Revisão.

Agradeço também aos meus pais e irmãos pela sua fulcral contribuição na minha formação pessoal e académica e por me facultarem todos os meios necessários para chegar até aqui.

Um agradecimento especial a todos os meus amigos e em particular ao meu namorado por toda a compreensão e apoio incondicional demonstrados ao longo do meu percurso académico.

XI- Glossário de termos

1.1- **Resposta à terapêutica:** considera-se que existe uma resposta à terapêutica quando existe uma variação no CDAI de -70 a -100 pontos. (7)

1.2- **Recidiva:** definido como o conjunto de sintomas num paciente com DC em remissão clínica, quer espontânea, quer após terapêutica médica. Na prática clínica é preferível confirmar a recidiva através de parâmetros laboratoriais, imagiológicos ou endoscópicos. Não existe consenso sobre o aumento nos valores de CDAI necessários para confirmar a recidiva (7). Considera-se que a recidiva é precoce quando se esta acontece num período de 3 meses após se atingir a remissão. (7)

1.3- **Recorrência:** o termo recorrência é utilizado para definir o reaparecimento de lesões após ressecção cirúrgica. (7)

1.4- **Graus de recomendação:** níveis de evidência científica segundo a classificação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, (55) em que:

Grau A: corresponde a dados obtidos de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados ou a ensaios clínicos controlados e randomizados com um intervalo de confiança curto.

Grau B: corresponde a resultados obtidos de revisões sistemáticas de estudos de coorte, estudos de coorte e ensaios clínicos controlados e randomizados de baixa qualidade, revisões sistemáticas de estudos caso-controlo ou estudos caso-controlo.

Grau C: diz respeito a conclusões obtidas a partir da análise de estudos de séries de casos e estudos de coorte e casos-controlo de baixa qualidade.

Grau D: corresponde a artigos de opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais).

XII- Referências Bibliográficas

1. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jan;12 Suppl 1:S3-9.
2. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 May;19(5):499-510.
3. Bednarz W, Czopnik P, Wojtczak B, Olewinski R, Domoslawski P, Spodzieja J. Analysis of results of surgical treatment in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2008 May-Jun;55(84):998-1001.
4. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1182-97.
5. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465-83; quiz 4, 84.
6. Eshuis EJ, Stokkers PC, Bemelman WA. Decision-making in ileocecal Crohn's disease management: surgery versus pharmacotherapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;4(2):181-9.
7. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.
8. Portela F. De Viena a Montreal. Mais Distantes Geograficamente do que na Doença de Crohn From Vienna to Montreal. Further Apart Geographically than in Crohn's Disease. *J Port Gastreterol*. 2011;18(1).
9. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Da Classificação de Viena para a nova classificação de Montreal: caracterização fenotípica e evolução clínica da doença de Crohn. *J Port Gastreterol*. 2011;18(1):15-21.

10. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1257-69.
11. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7-27.
12. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):935-9.
13. Alissa J, Walsh ME. Management of Crohn's Today—The European Perspective. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*. 2007:54.
14. Portela F. Terapêutica farmacológica da Doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia*. 2009;16(2):52-5.
15. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):935.
16. Seow C, Benchimol E, Griffiths A, Otley A, Steinhart A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3(3).
17. Otley A, Steinhart A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Library*. 2007.
18. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(5):379-88.

19. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2313-9.
20. Benchimol E, Seow C, Steinhart A, Griffiths A. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2.
21. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response. *The American journal of gastroenterology*. 2010;106(2):199-212.
22. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(1):91-6.
23. Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, Kornbluth A, Lichtiger S, D'Haens G, et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(suppl 1):S436.
24. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1.
25. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(22):1627-32.

26. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1123-9.
27. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136(2):441-50. e1.
28. Mary JY, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1812-8.
29. Connell W, Kamm M, Ritchie J, Lennard-Jones J. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34(8):1081.
30. Kandiel A, Fraser A, Korelitz B, Brensinger C, Lewis J. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121.
31. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1018-24.
32. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(7):1730-4.
33. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492.
34. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, et al. 961 infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined

therapy with immunosuppressors: a prospective ongoing cohort study. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A-146-A-

35. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(9):1333-40.

36. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): A systematic review and meta-analyses. *Inflammatory bowel diseases*. 2011.

37. Rolfe V, Fortun P, Hawkey C, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4.

38. Vernia P, D'Ovidio V, Meo D. Leukocytapheresis in the treatment of inflammatory bowel disease: Current position and perspectives. *Transfusion and Apheresis Science*. 2010;43(2):227-9.

39. Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(5):S15-S21.

40. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(3):552-63.

41. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2008;14(36):5532.

42. Tekkis PP, Nicholls RJ. Early or late surgery for patients with ileocecal Crohn's disease? *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008;5(6):304-5.

43. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(10):1303-12.

44. Scott N, Hughes L. Timing of ileocolonic resection for symptomatic Crohn's disease--the patient's view. *Gut*. 1994;35(5):656.
45. Eshuis E, Bemelman W, van Bodegraven A, Sprangers M, Bossuyt P, De Wit A, et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIR! C-trial). *BMC surgery*. 2008;8(1):15.
46. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2007;50(10):1674-87.
47. Choy P, Bissett I, Docherty J, Parry B, Merrie A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3(3).
48. Tilney H, Constantinides V, Heriot A, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surgical endoscopy*. 2006;20(7):1036-44.
49. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(7):1251-9.
50. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, Hommes DW, Sprangers MAG, Gouma DJ, et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008;51(6):858-67.
51. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009;52(2):205.

52. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2007;50(11):1968-86.
53. Menon AM, Mirza AH, Moolla S, Morton DG. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2007;50(2):257-9.
54. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(11-12):1457-64.
55. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334.